

# Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP04/019581

International filing date: 27 December 2004 (27.12.2004)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP  
Number: 2003-431686  
Filing date: 26 December 2003 (26.12.2003)

Date of receipt at the International Bureau: 17 March 2005 (17.03.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland  
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁  
JAPAN PATENT OFFICE

21. 1. 2005

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日            2 0 0 3 年 1 2 月 2 6 日  
Date of Application:

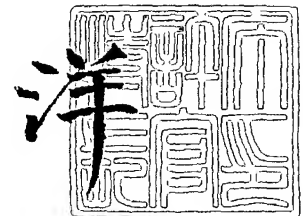
出 願 番 号            特 願 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 6  
Application Number:  
[ST. 10/C] :            [ J P 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 6 ]

出      願      人            第 一 製 薬 株 式 会 社  
Applicant(s):

2 0 0 5 年   3 月   3 日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

小 川

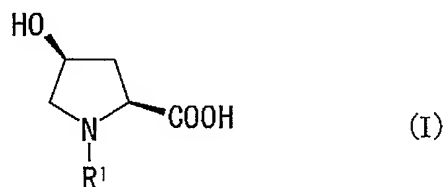


【書類名】 特許願  
【整理番号】 N03122602A  
【提出日】 平成15年12月26日  
【あて先】 特許庁長官殿  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
                        東京研究開発センター内  
    【氏名】 高柳 佳弘  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
                        東京研究開発センター内  
    【氏名】 山田 俊英  
【発明者】  
    【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
                        東京研究開発センター内  
    【氏名】 古屋 幸人  
【特許出願人】  
    【識別番号】 000002831  
    【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
    【代表者】 森田 清  
【手数料の表示】  
    【予納台帳番号】 005131  
    【納付金額】 21,000円  
【提出物件の目録】  
    【物件名】 特許請求の範囲 1  
    【物件名】 明細書 1  
    【物件名】 要約書 1

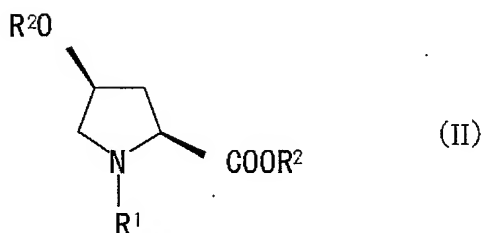
【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

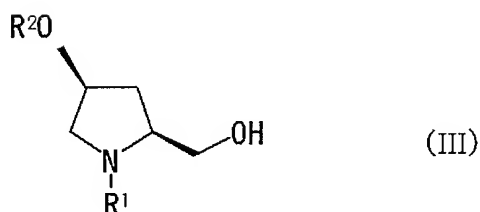
式 (I)

(式中、 $R^1$  はアミノ基の保護基を意味する。)

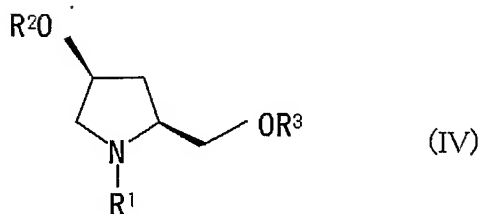
で表される化合物に、塩基存在下でアルキルハライドを作用させ、得られる式 (II)

(式中、 $R^1$  は前の定義と同じであり、 $R^2$  は低級アルキル基を意味する。)

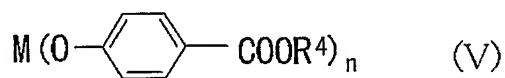
で表される化合物に、還元剤を反応させ、得られる式 (III)

(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前の定義と同じ。)

で表される化合物に、塩基存在下で置換基を有していてもよいアリールスルホニルハライドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルハライドを反応させ、得られる式 (IV)

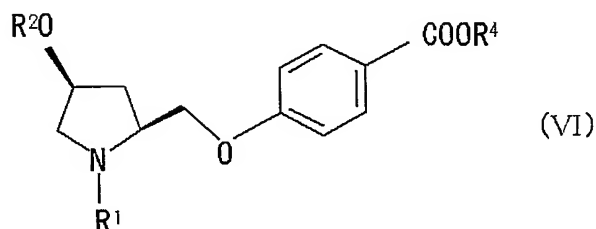
(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前の定義と同じであり、 $R^3$  は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で表される化合物に、式 (V)



(式中、 $R^4$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、 $M$  はアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、 $n$  は整数の 1 または 2 を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VI)



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

【請求項 2】

$R^1$  が、ベンジルオキシカルボニル基である請求項 1 に記載の製造方法。

【請求項 3】

$R^2$  が、メチル基またはエチル基である請求項 1 または 2 に記載の製造方法。

【請求項 4】

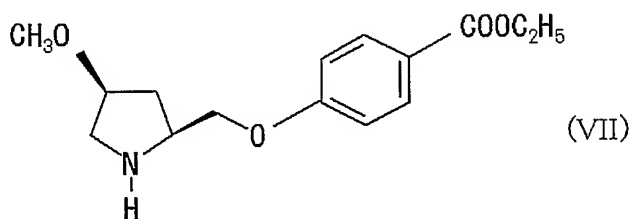
$R^3$  が、パラトルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基である請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 5】

アリールスルホニルハライドまたはアルキルスルホニルハライドが、アリールスルホニルクロリドまたはアルキルスルホニルクロリドである請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 6】

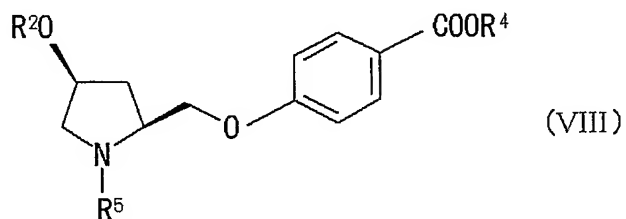
式 (VII)



で表される化合物のシュウ酸塩。

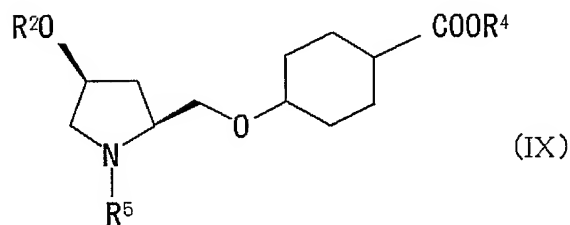
【請求項 7】

式 (VIII)



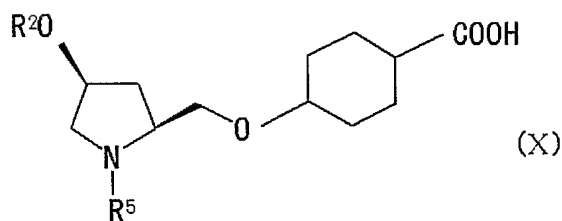
(式中、 $R^2$  および  $R^4$  は前の定義と同じであり、 $R^5$  は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式 (IX)



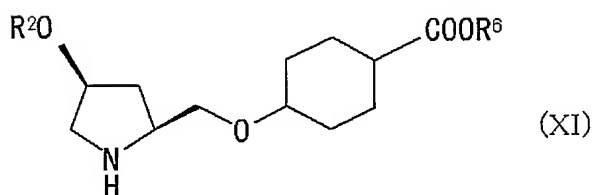
(式中、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で金属水素化物で処理し、水を作用させて得られる式 (X)



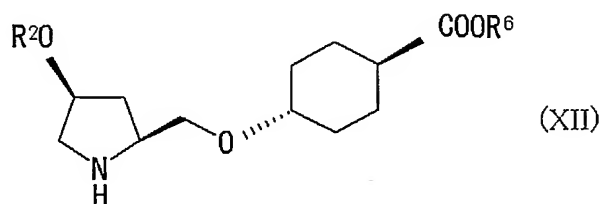
(式中、 $R^2$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、アルコール存在下で酸で処理し、得られる式 (XI)



(式中、 $R^2$  は前の定義と同じであり、 $R^6$  は低級アルキル基を意味する。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸塩化物として異性体を分離することを特徴とする式 (XII)



(式中、 $R^2$  および  $R^6$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法。

【請求項 8】

$R^5$  が、第三級ブトキシカルボニル基である請求項 7 に記載の製造方法。

【請求項 9】

$R^4$  が、メチル基またはエチル基である請求項 7 または 8 に記載の製造方法。

【請求項 10】

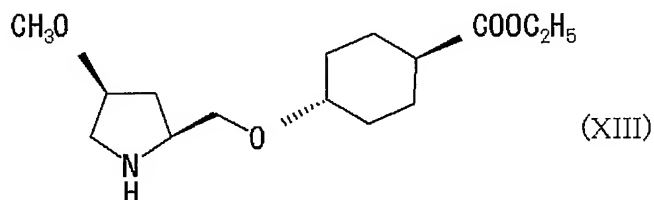
金属水素化物が、水素化ナトリウムまたは水素化リチウムである請求項 7 から 9 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 11】

非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、または N, N-ジメチルアセトアミドである請求項 7 から 10 のいずれか 1 項に記載の製造方法。

【請求項 12】

式 XIII



で表される化合物のカンファースルホン酸塩。

【書類名】明細書

【発明の名称】ピロリジン誘導体の製造法

【技術分野】

【0001】

本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として有用な化合物の製造方法に関するものである。

【背景技術】

【0002】

VLA-4は、単球、リンパ球、好酸球および好塩基球に発現している細胞接着関連分子であり、血管細胞接着分子-1 (Vascular cell adhesion molecule-1; VCAM-1) 等に対する受容体として働いていることが知られている。

【0003】

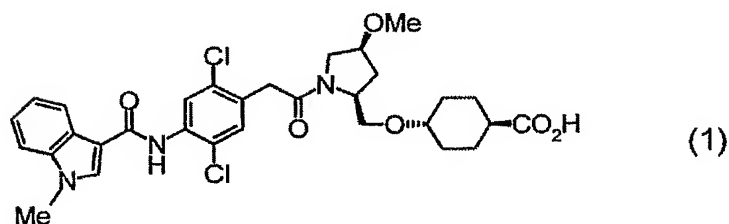
近年、VLA-4とVCAM-1によって介在される接着の選択的な阻害が、自己免疫疾患およびアレルギー性炎症疾患治療の解決手段となり得ることが報告されている。

【0004】

特許文献1の一般式(I)に記載の化合物、例えば、下記の式(1)で表される化合物は、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示し、かつ高い安全性を有する医薬化合物として期待されている。(特許文献1参照)。

【0005】

【化1】

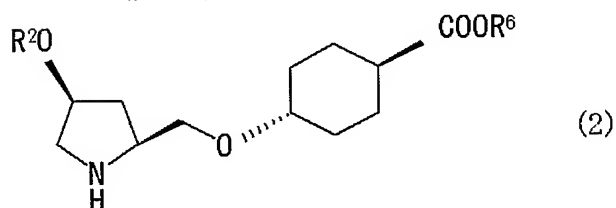


【0006】

特許文献1の一般式(I)に記載の化合物の製造中間体として、下記の一般式(2)で表される化合物は重要である。

【0007】

【化2】



(式中、R<sup>2</sup> および R<sup>6</sup> は低級アルキル基を表す。)

この化合物の従来の製造方法は、トランス-4-ヒドロキシ-L-プロリンの窒素原子を保護した化合物のカルボン酸部位をヒドロキシメチル基とし、スルホン基に変換後、安息香酸単位を導入し、その後、光延反応により二級水酸基を反転シメチルエーテルとし、窒素原子上の保護基を除去後、安息香酸部位ベンゼン環の還元反応を行い、金属塩基により異性化後、油状生成物またはトリフルオロ酢酸塩、塩酸塩の結晶として得ていた(特許文献1、2参照)。

【0008】

しかしながら、上記従来製法は、爆発性を有するアゾ試薬を用いる光延反応を必要とする点や、カラムクロマトグラフィーによる精製が必要である点など、大量合成には不都合



な問題点を有していた。

【0009】

また、ベンゼン環の還元で得たシス体を多く含む化合物を異性化する場合においても、シス体とトランス体の比を約1対1とする異性化しかできず、カラムクロマトグラフィーによる分離で目的とするトランス体を最大でも半量しか得られないという問題も有していた。

【0010】

【特許文献1】 国際公開WO2002/053534 パンフレット

【特許文献2】 特願2003第144430号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

本発明は、優れたVLA-4阻害作用と安全性を有する化合物の製造中間体として重要な化合物である、上記式(2)で表される化合物を得るために工業的に有利な製造方法を提供するものである。

【課題を解決するための手段】

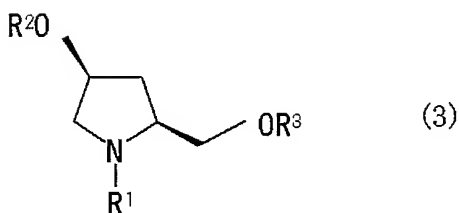
【0012】

本発明者は鋭意研究を進めた結果、重要な中間体である上記式(2)で表される化合物の製造に関して：

市販のシス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを出発原料とし、塩基存在下、ラセミ化を抑制し、ワンポットでのアルキル化を行い、還元後、塩基存在下、アリールスルホニルクロリドまたはアルキルスルホニルクロリドと反応させ、次の式(3)

【0013】

【化3】

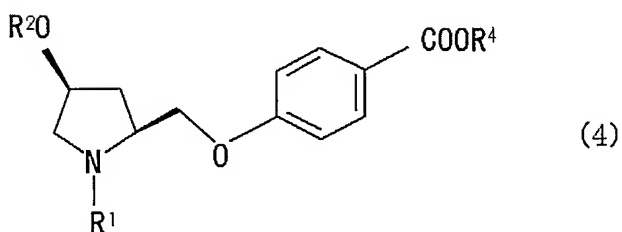


(式中、 $R^1$ はアミノ基の保護基を意味し、 $R^2$ は前の定義と同じであり、 $R^3$ は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で示される化合物に変換し、4-ヒドロキシ安息香酸エステルとの $S_N2$ 反応により、次の式(4)

【0014】

【化4】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$ は前の定義と同じであり、 $R^4$ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味する。)

で表される化合物を得て、 $R^1$ を脱離後、酸塩化物の結晶として得られることを見出した。この結果、光延試薬の使用が回避でき、また、結晶として化合物を得ることによりカラ

ムクロマトグラフィー精製の回避が可能となった。

【0015】

さらに、上記式(4)で表される化合物の還元反応において優位に生成するシス体化合物について、目的物であるトランス体化合物への異性化工程が必要であったが、この点についても、水素化アルカリ金属で異性化後、系中に水を加え加水分解をすることによりトランス体とシス体の割合が4対1となることを見出した。さらに、アルコール溶媒中、酸を作用させ、ついで、カンファースルホン酸を添加することにより、上記式(2)で表される化合物が優先的に結晶として得られることを見出した。この結果、カラムクロマトグラフィーによる精製が回避でき、トランス体のみの優先的な取得が可能となった。

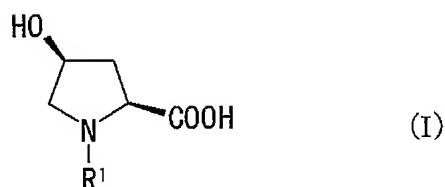
【0016】

これらの優れた改良によって、上記式(2)で表される、重要な中間体化合物を、より効率的に製造できる方法を見出して本発明は完成に至ったものである。

すなわち本発明は、式(I)

【0017】

【化5】

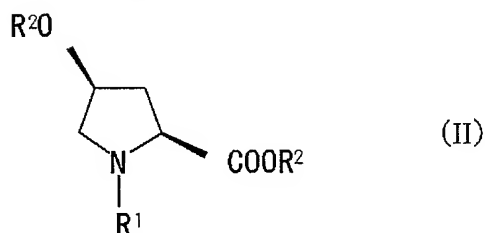


(式中、R¹はアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物に、塩基存在下でアルキルハライドを作用させ、得られる式(II)

【0018】

【化6】

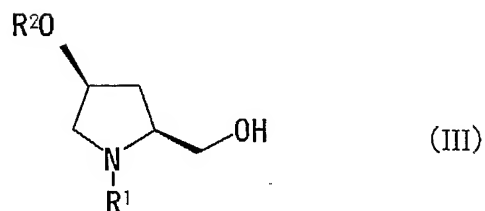


(式中、R¹は前の定義と同じであり、R²は低級アルキル基を意味する。)

で表される化合物に、還元剤を反応させ、得られる式(III)

【0019】

【化7】

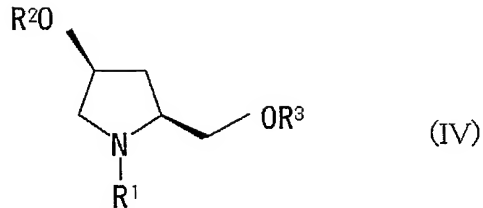


(式中、R¹およびR²は前の定義と同じ。)

で表される化合物に、塩基存在下で置換基を有していてもよいアリアルスルホニルハライドまたは置換基を有していてもよいアルキルスルホニルハライドを反応させ、得られる式(IV)

【0020】

## 【化 8】

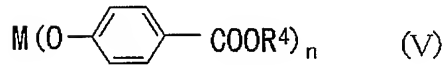


(式中、 $R^1$  および  $R^2$  は前の定義と同じであり、 $R^3$  は置換基を有していてもよいアリールスルホニル基または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。)

で表される化合物に、式 (V)

【0021】

## 【化 9】

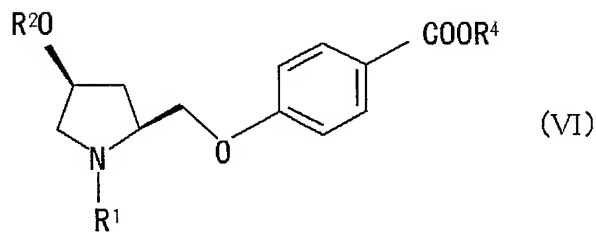


(式中、 $R^4$  は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアルキル基を意味し、Mはアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、nは整数の1または2を意味する。)

で表される化合物を反応させることを特徴とする式 (VI)

【0022】

## 【化 10】



(式中、 $R^1$ 、 $R^2$  および  $R^4$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

また、 $R^1$  が、ベンジルオキシカルボニル基である上記製造方法に関する。

さらに、 $R^2$  が、メチル基またはエチル基である上記製造方法に関する。

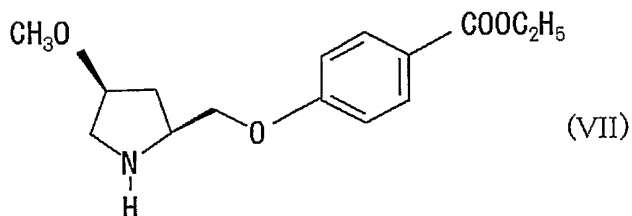
また、 $R^3$  が、パラトルエンスルホニル基またはメタンスルホニル基である上記製造方法に関する。

さらに、アリールスルホニルハライドまたはアルキルスルホニルハライドが、アリールスルホニルクロリドまたはアルキルスルホニルクロリドである上記製造方法に関する。

また、式 (VII)

【0023】

## 【化 11】

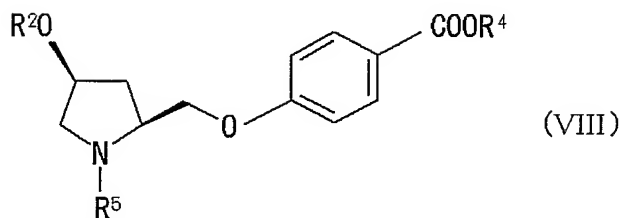


で表される化合物のシュウ酸塩に関する。

さらに、式 (VIII)

【0024】

【化12】

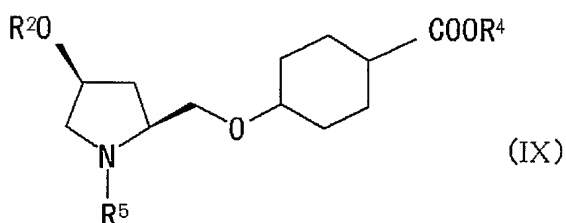


(式中、 $R^2$  および  $R^4$  は前の定義と同じであり、 $R^5$  は水素原子またはアミノ基の保護基を意味する。)

で表される化合物を還元し、得られる式 (IX)

【0025】

【化13】

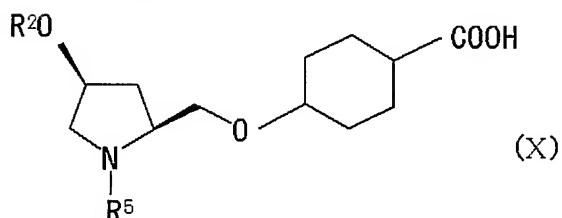


(式中、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、非プロトン性極性溶媒中で金属水素化物で処理した後に、水を作作用させて得られる式 (X)

【0026】

【化14】

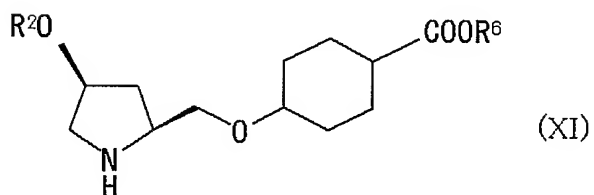


(式中、 $R^2$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物を、アルコール存在下で酸で処理し、得られる式 (XI)

【0027】

【化15】

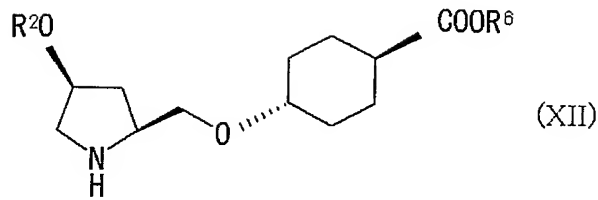


(式中、 $R^2$  は前の定義と同じであり、 $R^6$  は低級アルキル基を意味する。)

で表される化合物を、カンファースルホン酸で処理し、酸塩化物として異性体を分離することを特徴とする式 (XII)

【0028】

## 【化16】



(式中、 $R^2$  および  $R^6$  は前の定義と同じである。)

で表される化合物の製造方法に関する。

また、 $R^5$  が、第三級ブトキシカルボニル基である上記製造方法に関する。

さらに、 $R^4$  が、メチル基またはエチル基である上記製造方法に関する。

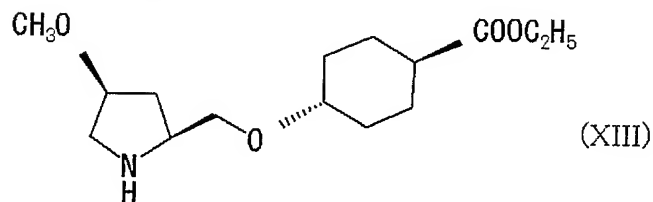
また、金属水素化物が、水素化ナトリウムまたは水素化リチウムである上記製造方法に関する。

さらに、非プロトン性極性溶媒が、N, N-ジメチルホルムアミド、またはN, N-ジメチルアセトアミドである上記製造方法に関する。

また、式XIII

【0029】

## 【化17】



で表される化合物のカンファースルホン酸塩に関する。

【発明の効果】

【0030】

本発明の製造方法を用いることにより、特許文献1の一般式(I)に記載の、優れたVLA-4阻害作用に基づく抗炎症作用を示しかつ高い安全性を有する医薬化合物を効率的に製造することが可能となった。

【発明を実施するための最良の形態】

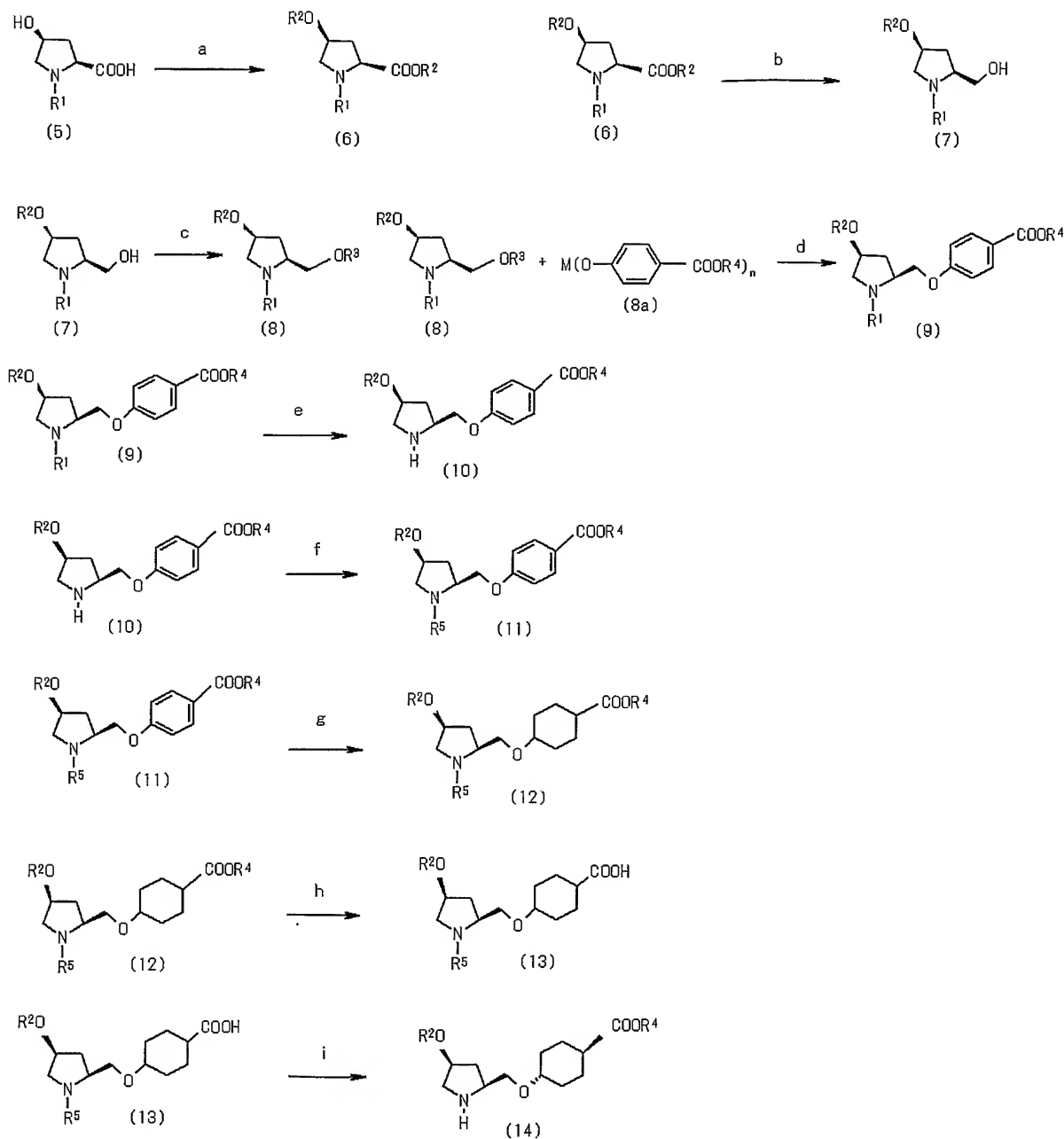
【0031】

以下に本発明を詳細に説明する。尚、本明細書中、低級アルキルは炭素数1~6のアルキルを意味する。

本発明の好適な例の一つは、市販のシス-4-ヒドロキシ-L-プロリンを出発物質とする下記の工程図からなっている。

【0032】

## 【化 18】



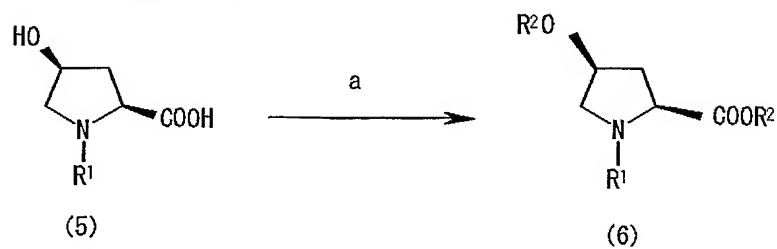
## 【0033】

これらの各工程について以下に詳細に説明する。

## [工程a]

## 【0034】

## 【化 19】



## 【0035】

本工程は、式(5)で表される化合物の水酸基をアルコキシ基へ、カルボン酸をエステルに変換する工程である。

#### 【0036】

式(5)および(6)中、 $R^1$ は、窒素原子(アミノ基)の保護基を意味する。保護基としては、例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』に記載されたものが好ましい。カーボネート系、アシル系、アルキル系、またはアラルキル系等の保護基を挙げることができるが、置換もしくは無置換のベンジルオキシカルボニル基、または第三級ブトキシカルボニル基等のアルキルオキシカルボニル基等、カーボネート系の保護基が好ましい。これらのうちではベンジルオキシカルボニル基が最も好ましい。 $R^2$ は、低級アルキル基を意味し、特に、メチル基およびエチル基が好ましい。

この工程では、式(5)で表される化合物に、溶媒中、塩基を作用させた後、アルキルハライドを添加することにより、式(6)で表される化合物を得ることができる。

#### 【0037】

塩基としては、水素化ナトリウムを挙げることができる。使用量は2当量～5当量の範囲でよく、好ましくは2当量～2.5当量である。

アルキルハライドとしては、低級アルキル基のアルキルハライドが好ましく、特に、メチルハライドが好ましい。メチルハライドの例としては、ヨウ化メチルが挙げられ、使用量は2当量～5当量の範囲でよく、好ましくは、2当量～2.5当量である。

#### 【0038】

用いる反応溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒が好ましい。特にN、N-ジメチルアセトアミドが好ましい。

#### 【0039】

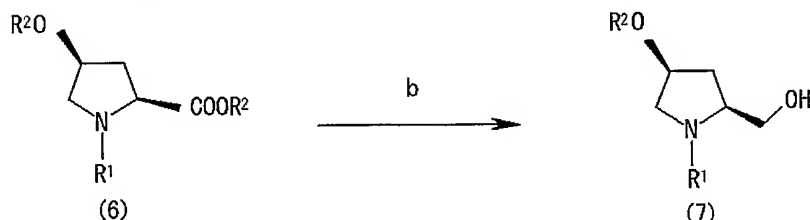
反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲でよいが、 $0^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲で実施するのが好ましい。

反応時間は1時間～24時間の間でよいが、通常は3時間～6時間程度で完結する。

#### [ 工程 b ]

#### 【0040】

#### 【化20】



#### 【0041】

本工程は式(6)で表される化合物のエステルを還元し、一級水酸基に変換する工程である。反応は溶媒中、還元剤存在下で処理すればよい。

#### 【0042】

式(6)および(7)中、 $R^1$ および $R^2$ は前の定義と同じである。

還元剤としては、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム、水素化ホウ素カルシウム、水素化ホウ素亜鉛、水素化ホウ素マグネシウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム等の水素化ホウ素系還元剤；リチウムアルミニウムハライド等の水素化アルミニウム系還元剤が挙げられる。この中で、水素化ホウ素系還元剤が好ましく、水素化ホウ素ナトリウム

ムが特に好ましい。

【0043】

還元剤の使用量は、式(6)で表される化合物に対して1.1当量～5当量でよく、好ましくは2当量～3当量の範囲である。

【0044】

使用できる溶媒としては、反応に影響がなければ特に限定されないが、トルエン等の炭化水素系溶媒；メタノール、エタノール、イソプロパノール、n-ブタノール等のアルコール系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒等を挙げることができる。この中で炭化水素系溶媒が好ましく、トルエンが特に好ましい。トルエンを使用する場合、メタノールを1倍～5倍量、好ましくは2倍～3倍量添加すると、反応が促進される。

【0045】

反応温度は、反応に悪影響を与えない温度であればよく、好ましくは0℃～60℃、特に好ましいのは室温～50℃の範囲である。

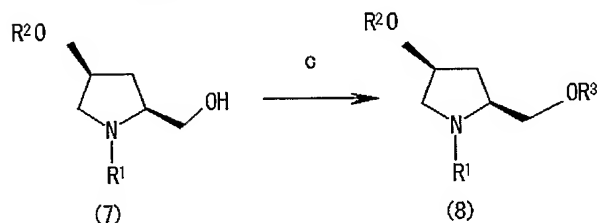
【0046】

反応時間は1時間～24時間の範囲でよい。

[工程c]

【0047】

【化21】



【0048】

本工程は、ヒドロキシメチル基を置換スルホニルオキシ基に変換する工程であり、置換反応のために水酸基を脱離基に変換する工程である。脱離基は置換スルホニルオキシ基に限定されず、ハロゲン原子等脱離基としての機能を果たすのであれば特に制限はないが、置換スルホニル基を使用するのが好ましい。

【0049】

式(7)および(8)中、 $R^1$ および $R^2$ は前の定義と同じである。 $R^3$ は置換基を有していてもよいスルホニル基であり、置換基を有していてもよいアリールスルホニル基、または置換基を有していてもよいアルキルスルホニル基を意味する。置換スルホニル基としてはp-トルエンスルホニル基、メタンスルホニル基が特に好ましい。

【0050】

反応は、置換、無置換のアリールスルホニルハライドまたはアルキルスルホニルハライド、さらに好ましくは置換スルホニルクロリドを塩基存在下で反応させればよい。

【0051】

スルホニルハライドは、採用するスルホニルに対応するものを使用するが、例えば、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホニルクロリドを挙げることができる。これらを、式(7)で表される化合物に対して1当量～2.5当量の範囲、特に、1当量～1.5当量で使用するのが好ましい。

【0052】

用いる塩基としては、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン等のアルキルアミン類、芳香族アミン類、または含窒素複素環化合物類等の有機塩基、あるいは、アルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等であって、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基



を使用すればよい。好ましくは、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン等の有機塩基である。特に好ましいものとしてはトリエチルアミンが挙げられる。これらの使用量は、化合物(7)に対して1当量～10当量の範囲でよく、好ましくは1当量～2.5当量で、使用するスルホニルハライドと当量を使用すればよい。トリエチルアミンを用いる場合、トリメチルアミン塩酸塩を0.01当量～1当量、好ましくは0.05当量～0.1当量添加すると反応が促進される。

## 【0053】

反応溶媒は、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒；ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；塩化メチレン、1,2-ジクロロエタン等の塩素系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒を挙げることができる。好ましい溶媒としてはトルエン等の炭化水素系溶媒およびアセトニトリル等のニトリル系溶媒を挙げることができ、特に好ましい溶媒としては、トルエンが挙げられる。

## 【0054】

反応温度は $-78^{\circ}\text{C}$ ～溶媒の沸点の範囲でよいが、 $0^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲で実施するのが好ましい。

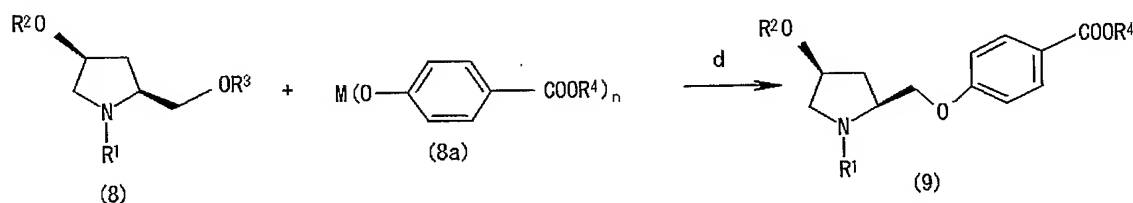
## 【0055】

反応時間は、5分～24時間の間でよいが、通常は30分～6時間程度で完結する。

## [ 工程 d ]

## 【0056】

## 【化22】



## 【0057】

本工程は、式(8)で表される化合物に安息香酸ユニット(8a)を導入する工程である。

## 【0058】

式(8)、(8a)および(9)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^3$ は前の定義と同じである。 $R^4$ は置換基を有していてもよいアルキル基または置換基を有していてもよいアラルキル基を意味し、無置換の低級アルキル基が好ましく、メチル基またはエチル基が特に好ましい。 $M$ はアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子を意味し、 $n$ は整数1または2を意味する( $M$ がアルカリ金属原子の場合は $n=1$ 、 $M$ がアルカリ土類金属原子の場合は $n=2$ )。

## 【0059】

この安息香酸ユニットの導入には4-ヒドロキシ安息香酸エステルを使用すればよい。例えば、メチルエステルおよびエチルエステルを市販品として入手することができる。この安息香酸化合物をナトリウム、カリウム、あるいはリチウムフェノレート誘導体、さらにはカルシウムフェノレート誘導体に変換し、これと先の式(8)で表される化合物とのカップリング反応を実施すればよい。この反応は一般的なフェノレートアニオンの反応であり、アリアルエーテル結合を形成する反応として公知である。したがって、式(8a)の化合物において、 $M$ で表される金属原子(陽イオン)はアルカリ金属原子またはアルカリ土類金属原子から選ばれる金属原子であればよい。また、これらの中ではアルカリ金属原子が好ましく、リチウム、ナトリウム、あるいはカリウムが好ましく、より好ましくはナトリウムまたはカリウムである。

## 【0060】

反応に用いる溶媒としては、反応を阻害しないものであれば特に制限はないが、トルエン等の炭化水素系溶媒、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒、あるいはN, N-ジメチルホルムアミド、N-メチル-2-ピロリドン、ジメチルスルホキシド等の非プロトン製極性溶媒を挙げることができる。これらの中ではテトラヒドロフラン、N, N-ジメチルホルムアミド等が好ましく、また、一般的に用いられる範囲で無水であるものが好ましい。

【0061】

これらの溶媒中、市販の4-ヒドロキシ安息香酸エステルにアルカリ金属、アルカリ土類金属の炭酸塩、炭酸水素塩等の、無水炭酸カリウム、無水炭酸ナトリウム、炭酸水素ナトリウム等の無機塩基、そして式(8)で表される化合物を添加して反応を実施すればよい。この他、水素化金属類によって4-ヒドロキシ安息香酸エステルを処理して予めフェノラートを調製し、次いで式(8)で表される化合物を添加する方法でもよい。

【0062】

反応温度は、0℃～溶媒の沸点の範囲、好ましくは50℃～120℃の範囲である。

【0063】

反応時間は、30分～72時間の間でよいが、通常は20時間～48時間程度で完結する。

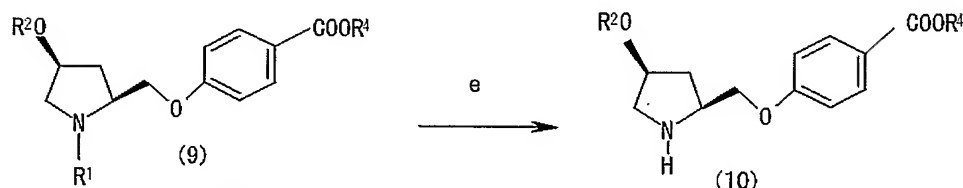
【0064】

また、本反応はエステル基の加水分解、スルホニルオキシ体(8)の分解を回避するために、無水の条件下で実施するのが好ましい。

[ 工程e ]

【0065】

【化23】



【0066】

本工程は、窒素原子の保護基 $R^1$ を脱離し、酸との塩として式(10)で表される化合物の結晶を得る工程である。

【0067】

式(9)および(10)中、 $R^1$ 、 $R^2$ および $R^4$ は前の定義と同じである。

本工程では、窒素原子上の保護基を脱離する。この保護基の脱離は、式(9)で表される化合物において存在する保護基が芳香環を含む保護基であるときには特に脱離することが好ましい。これは、引き続く工程において実施される安息香酸部分の芳香環の還元反応によって、保護基に含まれる芳香環が還元されるとそれ以降の反応が煩雑になるからである。

本工程は、選択した保護基に応じて、窒素原子上の保護基を除去する公知の方法(例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照。)にしたがって実施すればよい。

保護基を除去後、溶媒中に酸を添加し、析出した結晶をろ過し、式(10)で表される化合物が得られる。ここで、式(10)で表される化合物を塩の結晶として得ることで、式(10)で表される化合物の安定性が向上するとともに、カラム操作を回避することができる。

【0068】

例えば、 $R^1$ がベンジルオキシカルボニル基である場合、接触水素化による中性条件下

で脱保護すればよいが、使用する触媒としてはパラジウム-炭素、水酸化パラジウム (II) 等のパラジウム触媒、あるいは二酸化白金等の白金触媒等を挙げることができる。この中で、パラジウム-炭素が好ましい。

#### 【0069】

また、使用する溶媒としては、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒を挙げることができ、この中でメタノールまたはエタノールが好ましい。

#### 【0070】

水素圧は、常圧～10 Mpa の範囲で実施でき、常圧～1 Mpa の範囲が好ましい。結晶化のために添加する酸としては、シュウ酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸等のカルボン酸が挙げられ、シュウ酸またはトリフルオロ酢酸が好ましい。上記式 (10) で表される化合物の  $R^2$  がメチル基であり、 $R^4$  がエチル基である場合、シュウ酸塩として得ることが好ましい。

#### 【0071】

晶析溶媒は、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒；ヘキサン等の炭化水素系溶媒とジエチルエーテル、ジイソプロピルエーテル等のエーテル系溶媒または酢酸エチル等のエステル系溶媒との混合溶媒を用いればよく、メタノールまたはエタノールが好ましい。

#### 【0072】

晶析温度は  $0^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$  の範囲で実施可能であるが、 $0^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲が好ましい。

#### 【0073】

晶析時間は1時間～24時間の間でよい。

#### [工程 f]

#### 【0074】

#### 【化24】



#### 【0075】

本工程は、窒素原子に保護基を導入する工程である。

#### 【0076】

式 (10) および (11) 中、 $R^2$  および  $R^4$  は前の定義と同じである。 $R^5$  はアミノ基の保護基を意味する。

反応終了後、溶媒中で析出した結晶をろ過し、化合物 (11) が得られる。

本工程は、窒素原子上に保護基を導入する公知の方法 (例えば、『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照。) にしたがって実施すればよい。保護基としては第三級ブトキシカルボニル基およびベンジルオキシカルボニル基が好ましい。

#### 【0077】

結晶化の溶媒としては、メタノール、エタノール、イソプロパノール等のアルコール系溶媒と水との混合溶媒が好ましく、特にメタノール、エタノールが好ましい。

#### 【0078】

晶析温度は  $0^{\circ}\text{C}$ ～ $50^{\circ}\text{C}$  の範囲で実施すればよく、好ましくは  $0^{\circ}\text{C}$ ～室温の範囲である。

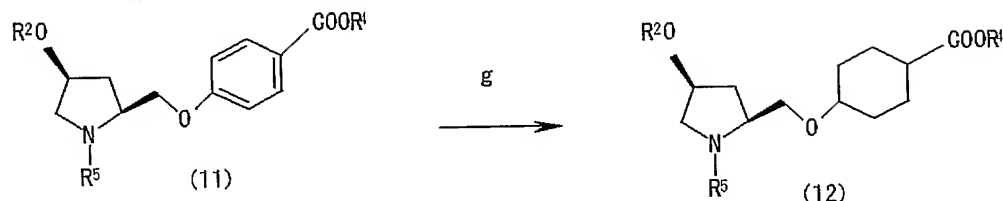
【0079】

反応時間は、1時間～24時間の間でよい。

[ 工程 g ]

【0080】

【化25】



【0081】

本工程は、ベンゼン環部分を還元して、シクロヘキサン環に変換する工程である。

【0082】

式(11)および(12)中、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は、前の定義と同じである。

【0083】

本工程は、ベンゼン環に水素を添加してシクロヘキサン環に変換する方法として一般的に知られている方法のうちで、緩和な条件として知られている方法を適用すればよい。例えば、W. M. Pearlman等の方法(『Organic Synthesis, Collective volume 5, p670-672, John Wiley & Sons, Inc.』参照。)を挙げることができる。この還元反応はシス選択性が高く、1, 4-シス体が優位に得られる。

【0084】

ベンゼン環を水素添加する工程で使用する触媒は、商業的に入手可能なパラジウム-炭素触媒、酸化白金触媒、炭酸ストロンチウム触媒、ロジウム-アルミナ触媒、ロジウム-炭素触媒等を使用すればよいが、これらのうちではロジウム-アルミナ触媒が最も好ましい。

【0085】

使用する触媒の量は、還元される基質の重量に対して1%～50%で実施できるが、3%～20%の範囲が好ましい。

【0086】

溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、メタノール、エタノール等のアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、ジオキサン等のエーテル系溶媒を使用することができ、好ましくはアルコール系溶媒であり、メタノールあるいはエタノールを挙げることができる。この溶媒中に、容積割合で5%～20%の範囲で酢酸またはトリフルオロ酢酸を共存溶媒として添加するのが好ましい。

【0087】

反応の水素圧は常圧～10MPaの範囲で実施できるが、好ましくは常圧～1.5MPaの範囲である。

【0088】

反応温度は0℃～100℃の範囲でよく、好ましくは室温～60℃の範囲である。

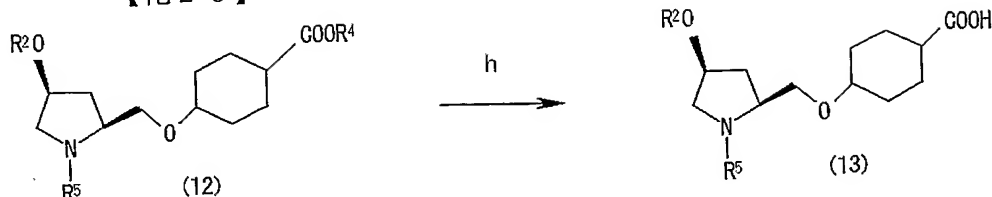
【0089】

反応時間は、1時間～72時間の間でよいが、通常は1時間～48時間程度で完結する。

[ 工程 h ]

【0090】

## 【化 26】



## 【0091】

本工程は、式(12)で表される化合物の塩基によるエノレート経由の異性化と引きつづく加水分解反応によって、所望の相対配位のトランス体割合を向上させる工程である。

## 【0092】

式(12)および(13)中、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。

## 【0093】

用いる溶媒は、反応を阻害するものでなければ特に制限はないが、N, N-ジメチルホルムアミド、N, N-ジメチルアセトアミド等の非プロトン性溶媒；ジメチルエーテル、テトラヒドロフラン等のエーテル系溶媒；アセトニトリル等のニトリル系溶媒を上げることができる。この中で、好ましくはN, N-ジメチルホルムアミドまたはN, N-ジメチルアセトアミドである。この時、式(12)で表される化合物の1.5当量～5当量、好ましくは2当量～4当量の、 $R^4$  に対応するアルコールを添加すると、反応が促進される。

## 【0094】

使用する塩基は、水素化ナトリウムを挙げることができる。使用量は1当量～4当量でよく、好ましくは2当量～2.5当量である。

## 【0095】

反応温度は0℃～60℃の範囲で実施すればよく、好ましくは0℃～室温である。

## 【0096】

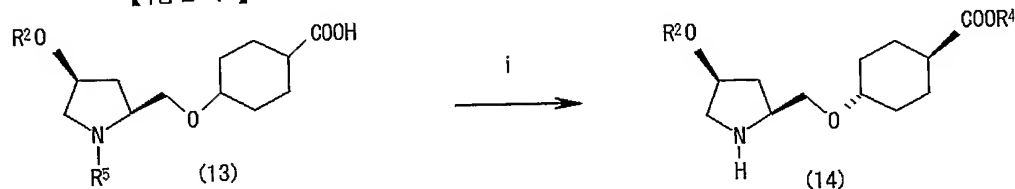
この温度で、1時間～10時間攪拌した後、水を1当量～5当量、好ましくは2当量～3当量加え、0℃～60℃の範囲、好ましくは0℃～室温の範囲で、5時間～24時間攪拌することにより、反応が終了する。

## 【0097】

## [工程 i]

## 【0098】

## 【化 27】



## 【0099】

本工程は、酸により窒素原子上の保護基を脱離すると同時に、カルボン酸をエステル基に変換し、酸を加えてトランス体を優先的に結晶として得る工程である。

## 【0100】

式(13)および(14)中、 $R^2$ 、 $R^4$  および  $R^5$  は前の定義と同じである。

## 【0101】

用いる酸としては、窒素原子上の保護基を除去する公知の方法に従えばよく、塩酸、硫酸または市販の1N塩酸-エタノール溶液、4N塩酸-ジオキサン、カンファースルホン酸、p-トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等の有機酸が好ましい。有機酸を用いる場合は溶媒としてトルエン、メチルエチルケトン等の炭素系溶媒、メタノール、エタノール

ル等のアルコール系溶媒が挙げられる。この中で、1 N 塩酸-エタノールが好ましい。反応温度は室温～溶媒の沸点までの範囲で実施すればよく、50℃～沸点の範囲が好ましい。

反応時間は、1時間～24時間である。

反応終了後、無機塩基により中和した後、溶媒中、酸を加え析出した結晶をろ過し、式(14)で表される化合物が得られる。

#### 【0102】

用いる無機塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩または炭酸水素塩が好ましい。

トランス体の塩を得る際に添加する酸は、(－)カンファースルホン酸、(±)カンファースルホン酸、(－)酒石酸が好ましく、特に(－)カンファースルホン酸が好ましく、0.5当量～2当量、好ましくは0.7当量～1当量添加するのが好ましい。

#### 【0103】

用いる溶媒は、トルエン等の炭化水素系溶媒；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン系溶媒、酢酸エチル等のエステル系溶媒；イソプロピルアルコール等のアルコール系溶媒が挙げられる。この中で、メチルエチルケトンまたは酢酸エチルが好ましい。

#### 【0104】

晶析温度は0℃～溶媒の沸点の範囲でよく、0℃～50℃が好ましい。

#### 【0105】

晶析時間は1時間～24時間でよい。

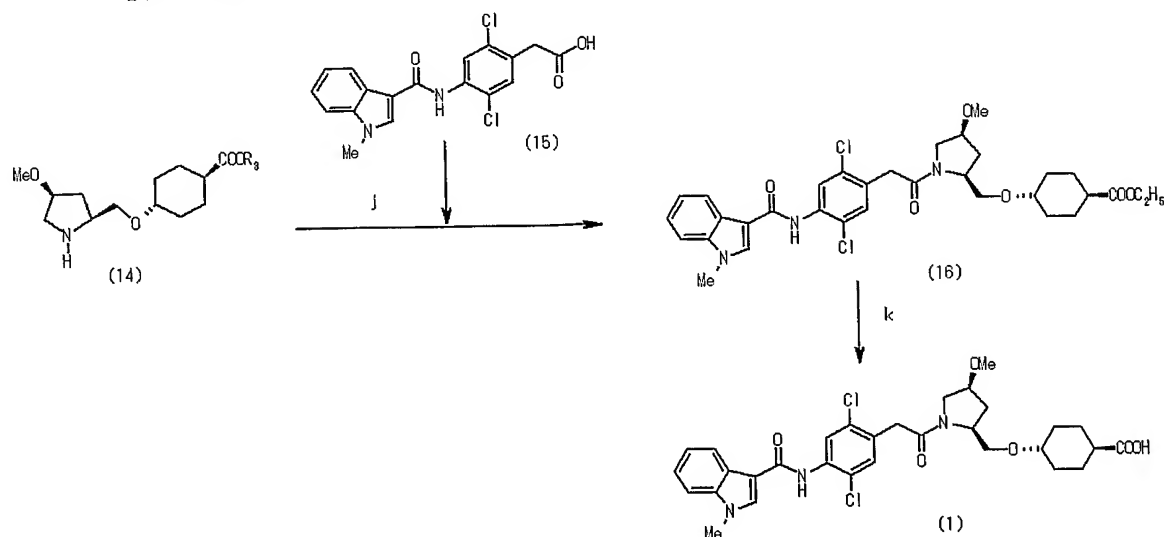
#### 【0106】

上記式(14)で表される化合物の $R^2$ がメチル基であり $R^4$ がエチル基である場合、(－)カンファースルホン酸塩として得ることにより、目的物であるトランス体を優先的に得ることができ、異性体分離が可能となった。

[工程 j および k]

#### 【0107】

#### 【化28】



#### 【0108】

このようにして製造された式(14)で表される化合物は、公知の方法にしたがって、カルボン酸との縮合反応に使用する。例えば、式(14)で表される化合物の $R^2$ がメチル基である場合( $R^3$ は前記と同義である。)、式(15)で表される化合物との縮合反応により式(16)で表される化合物に変換することができる(工程 j)。式(15)で表される化合物は国際公開WO2002/053534パンフレットに記載の方法によ

り製造することができる。

また、式(16)で表される化合物から式(1)で表される化合物への工程は、エステル体を切断する公知の方法(『Protective Groups in Organic Synthesis, eds. by T. W. Greene and P. G. Wuts, John Wiley & Sons, Inc., New York, 1991』参照。)で、遊離カルボン酸に変換可能である(工程k)。

# 【実施例】

## 【0109】

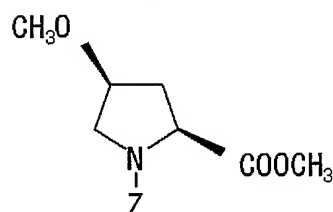
次に、実施例を挙げて本発明を詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

## 【実施例1】

(4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

## 【0110】

### 【化29】



## 【0111】

1-ベンジルオキシカルボニル-(4R)-メトキシ-(2S)-プロリン 150 g (0.57 mol) を DMF 1000 ml に溶解し、内温 30℃~50℃ で NaH 47.5 g (2.1 eq.) を添加した。同温で約 30 分攪拌後、MeI 77.0 ml (2.2 eq.) を滴下し 4 時間攪拌した。反応液に水を加え、トルエンで 2 回抽出し有機層を水で 2 回洗浄後、約半量のトルエンを濃縮した。

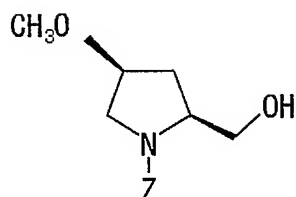
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 2.04-2.37 (m, 2H)、3.26 (s, 3H)、3.54-3.76 (m, 5H)、3.93-3.96 (m, 1H)、4.41-4.51 (m, 1H)、5.06-5.21 (m, 2H)、7.27-7.38 (m, 5H)

## 【実施例2】

(4R)-メトキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル(下記式中Zはベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

## 【0112】

### 【化30】



## 【0113】

(4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルのトルエン溶液に室温下 42.8 g (2 eq.) の NaBH<sub>4</sub> を加え、内温 25~45℃ で MeOH 274 ml (12 eq.) を滴下後、3 時間攪拌した。反応液に水を加え分液後、水層をトルエンで抽出し、有機層を合わせ水で 2 回洗浄し、約半量のトルエンを濃縮した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.75-1.88 (m, 2H)、2.17-2.25

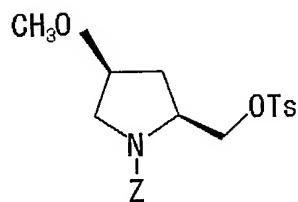
(m, 1H) 3.27-3.35 (m, 3H)、3.52-3.70 (m, 2H)、3.72-3.94 (m, 3H)、4.05-4.15 (m, 1H)、5.10-5.18 (m, 2H)、7.27-7.40 (m, 5H)

[実施例 3]

(4R)-メトキシ-(2S)-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステル (下記式中 Z はベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

【0114】

【化31】



【0115】

(4R)-メトキシ-(2S)-ヒドロキシメチルピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルのトルエン溶液にトリエチルアミン 117.4 ml (1.5 eq.) およびトリメチルアミン塩酸塩 5.4 g (0.1 eq.) を加え、氷冷下、トシルクロライド 107.7 g (1 eq.) を添加後、5時間攪拌した。反応液を水および重曹水で洗浄し濃縮した。

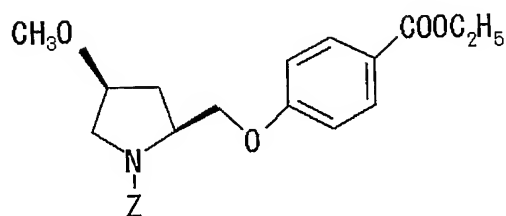
<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.92-1.99 (m, 1H)、2.15-2.37 (m, 1H) 2.41 and 2.44 (Sx2, 3H)、3.18-3.27 (m, 3H)、3.42-3.55 (m, 2H)、3.80-3.91 (m, 1H)、3.92-4.28 (m, 3H)、5.05-5.09 (m, 2H)、7.27-7.37 (m, 7H)、7.68-7.70 (d, J=8.0, 1H)、7.79-7.81 (d, J=8.0, 1H)

[実施例 4]

4-(4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ安息香酸エチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステル (下記式中 Z はベンジルオキシカルボニル基を意味する。)

【0116】

【化32】



【0117】

(4R)-メトキシ-(2S)-(p-トルエンスルホニルオキシメチル)ピロリジン-1-カルボン酸ベンジルエステルの濃縮残渣をN,N-ジメチルホルムアミド 1000 ml に溶解し、炭酸カリウム 117.2 g (1.5 eq.) および 4-ヒドロキシ安息香酸エチル 94.0 g (1 eq.) を加え内温 60~80℃で終夜攪拌した後、水を加えトルエンで2回抽出した。有機層を合わせ 10%炭酸カリウム水溶液および 1N塩酸で洗浄後、濃縮した。

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>) δ: 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H), 2.07 (m, 1H), 2.32 (brd, J=14.4 Hz, 1H), 3.29 (s, 3H, OMe



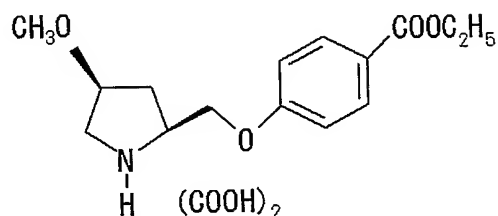
), 3.51-3.69 (m, 2H), 3.97 (m, 1H), 4.04 (m, 1H), 4.17-4.47 (series of m, including q at  $\delta$  4.34,  $J=7.2$  Hz, total 4H), 5.16 (m, 2H), 6.81 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 6.97 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.37 (m, 5H), 7.87 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H), 7.98 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H).  
MS (ESI);  $m/z$ : 414 ( $M^+ + 1$ ).

## [実施例5]

4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル・シウ酸塩

【0118】

【化33】



【0119】

4-((4S)-ヒドロキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルの濃縮残渣をエタノールで溶解し一部溶媒を共沸した。エタノール溶液にパラジウム炭素15g(0.1w/w%)を加え水素ガスを挿入し5時間攪拌後、パラジウム炭素をろ過し、ろ液を約半量まで濃縮した。エタノール溶液にシウ酸を加え氷冷下、3時間攪拌後、結晶をろ過し、4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル・シウ酸塩として125.7g((4R)-メトキシ-(2S)-プロリンメチルエステル-1-カルボン酸ベンジルエステルより(60.2%)を得た。

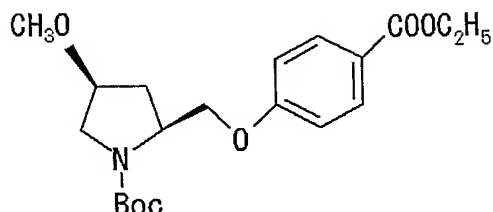
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36-1.39 (t,  $J=7.2, 3$  H), 2.05-2.10 (m, 1H), 2.51-2.58 (m, 1H), 3.34-3.43 (m, 1H), 3.37 (s, 3H), 3.61-3.64 (d,  $J=12.8, 3$  H), 4.19-4.47 (m, 6H), 7.07-7.09 (d,  $J=9.2, 2$  H), 8.01-8.02 (d,  $J=8.8, 2$  H)

## [実施例6]

4-(N-tertブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル(下式中、Bocは第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

【0120】

【化34】



【0121】

4-((4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル

ル・シュウ酸塩 100 g (0.38 mol) をメタノール 400 ml および水 400 ml に溶解し、重曹 56.8 g (2.5 eq.) を加え 30 分攪拌後、結晶をろ過し、ろ液に第三級ブチルジカーボネート 68.4 ml (1.1 eq.) を滴下し終夜攪拌後、氷冷下さらに 4 時間攪拌し析出した結晶をろ過し、4-(N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステルを 94.4 g (91.9%) を得た。

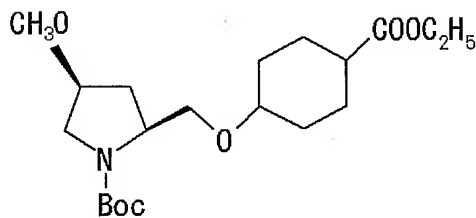
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.36-1.39 (t,  $J=7.2$ , 3H)、1.49 (s, 9H)、2.00-2.15 (m, 1H)、2.28-2.31 (dd,  $J=1.6$ , 14.01H)、3.33 (s, 3H)、3.47-3.55 (m, 2H)、3.94-4.17 (m, 2H)、4.25-4.37 (m, 4H)、6.90-7.00 (m, 2H)、7.97-7.99 (d,  $J=8.8$ , 2H)

#### [実施例 7]

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル (下式中、Boc は第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

【0122】

【化35】



【0123】

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)安息香酸エチルエステル 9 g (0.024 mol) をエタノール 45 ml および酢酸 1.4 ml に溶解し、 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$  1.8 g を添加後、 $\text{H}_2$  ガスを挿入し、圧力 2 MPa で 1 時間攪拌し、 $\text{Rh}/\text{Al}_2\text{O}_3$  をろ過後、濃縮した。

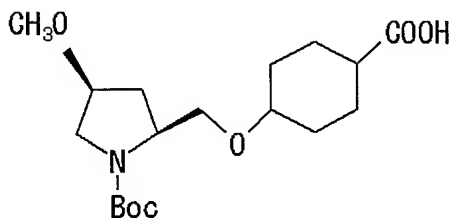
$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.24 and 1.25 (t,  $J=7.2$  Hz, total 3H), 1.28-2.38 (series of m, including s at  $\delta$  1.46, total 20H), 3.14-4.16 (series of m, including s at  $\delta$  3.30, total 12H).  
LC-MS;  $m/z$ : 286 ( $\text{M}^+ - \text{Boc} + 1$ ), 408 ( $\text{M}^+ + \text{Na}$ ).

#### [実施例 8]

4-(N-tert-ブトキシカルボニル-(4S)-メトキシ-(2S)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸 (下式中、Boc は第三級ブトキシカルボニル基を意味する。)

【0124】

【化36】



【0125】

4-(N-*t*-ブトキシカルボニル-(4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステルの残渣をN,N-ジメチルアセトアミドで溶解した。内温10℃以下に冷却し、NaH 2.1g (52.5mmol) およびエタノール 2.8ml (47.5mmol) を添加後、室温で1時間攪拌した。反応液を氷冷し水0.5mlを加え室温下終夜攪拌後、2N HClを加えトルエンで2回抽出後、水で洗浄し溶媒を留去した。

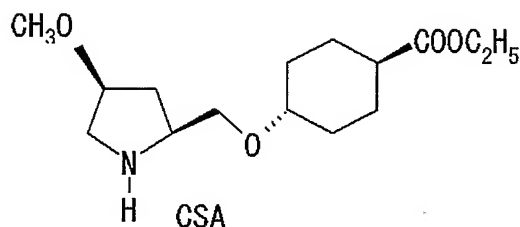
$^1\text{H-NMR}$  (400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.13-1.32 (2H, m), 1.46 (9H, s, *t*-Bu), 1.49-1.65 (3H, m), 2.05-2.29 (7H, m), 3.24-3.26 (1H, m), 3.30 (3H, s, OMe), 3.34-3.96 (6H, m)

#### [実施例9]

トランス-4-( (4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩

【0126】

【化37】



【0127】

4-(N-*t*-ブトキシカルボニル-(4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸の残渣を1N HCl-EtOHで溶解し50℃で終夜攪拌した。溶媒を留去後、酢酸エチルで溶解し、重曹を加え室温で1時間攪拌後、無機塩をろ過しろ液を濃縮した。濃縮残渣をメチルイソブチルケトンで溶解し、(-)カンファースルホン酸により塩化し、析出した結晶をろ過乾燥することにより、トランス-4-( (4*S*)-メトキシ-(2*S*)-ピロリジニルメトキシ)シクロヘキサンカルボン酸エチルエステル・(-)カンファースルホン酸塩を9.3g (68%)得た。

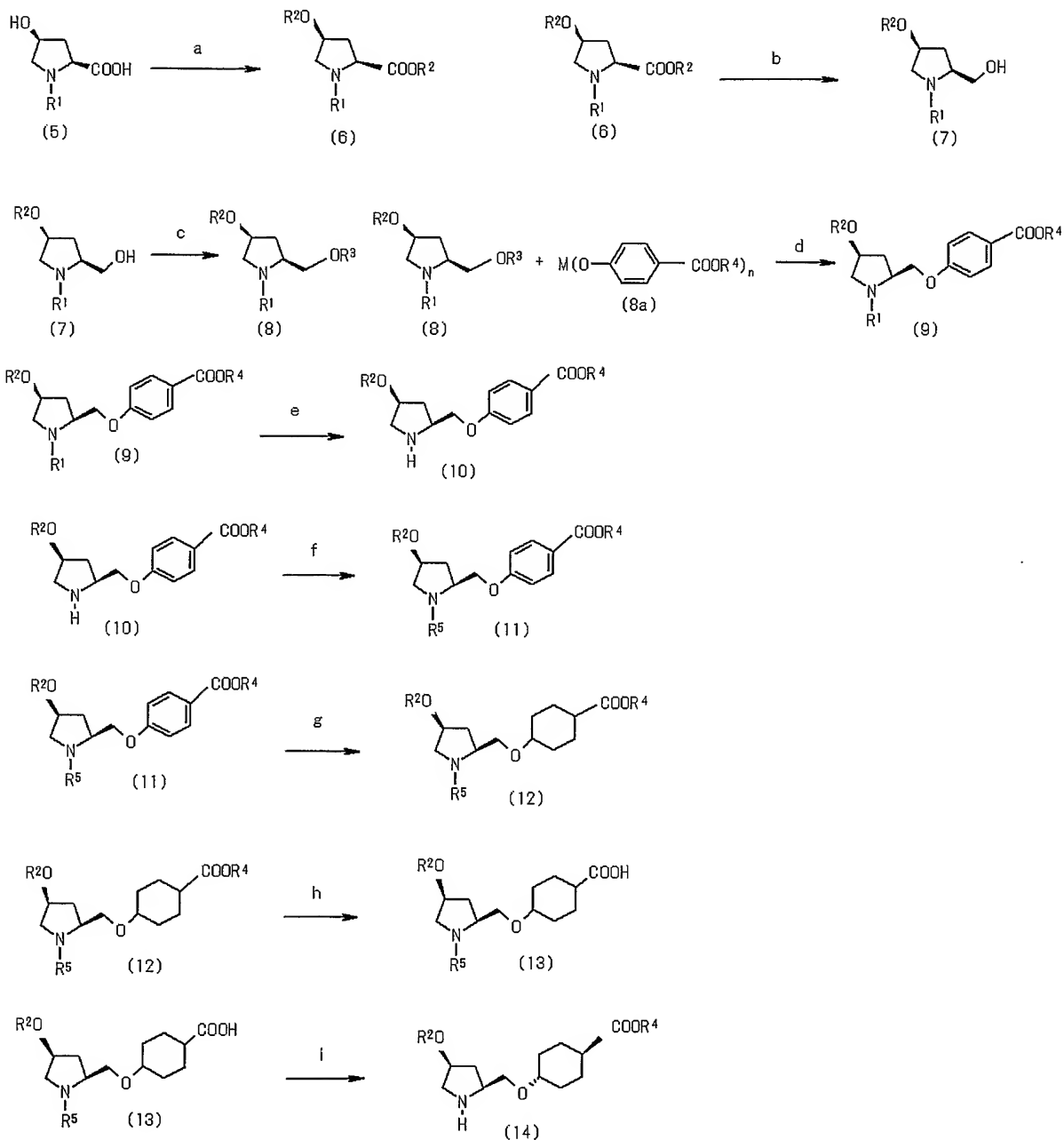
$^1\text{H-NMR}$  (400 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21-1.27 (5H, m), 1.41-1.51 (3H, m), 1.99-2.12 (5H, m), 2.23-2.25 (1H, m), 2.91-2.96 (1H, m), 3.09-3.12 (2H, m), 3.22-3.28 (5H, m), 3.45-3.54 (2H, m), 3.90-3.93 (1H, m), 4.08-4.14 (2H, m)

## 【書類名】 要約書

## 【要約】

【課題】 優れた VLA-4 阻害作用と安全性を有する化合物を得るために有用な中間体化合物の有利な製造方法を提供すること。

【解決手段】 下記にしたがって、中間体化合物 (14) に変換する。



【選択図】 なし

【書類名】 手続補正書  
【整理番号】 N04080201C  
【提出日】 平成16年 8月 2日  
【あて先】 特許庁長官 殿  
【事件の表示】  
【出願番号】 特願2003-431686  
【補正をする者】  
【識別番号】 000002831  
【氏名又は名称】 第一製薬株式会社  
【代表者】 森田 清  
【電話番号】 03-3680-0151  
【手続補正1】  
【補正対象書類名】 特許願  
【補正対象項目名】 発明者  
【補正方法】 変更  
【補正の内容】  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
東京研究開発センター内  
【氏名】 高柳 佳弘  
【発明者】  
【住所又は居所】 岩手県岩手郡松尾村松尾4-115番地 第一化学薬品株式会社  
生産技術センター内  
【氏名】 山田 俊英  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
東京研究開発センター内  
【氏名】 古屋 幸人  
【発明者】  
【住所又は居所】 東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社  
東京研究開発センター内  
【氏名】 米田 賀行  
【提出物件の目録】  
【物件名】 宣誓書 1  
【物件名】 発明者の補正に関する理由書 1

【物件名】

宣誓書





【添付書類】

1 089

## 宣 誓 書

特願2003-431686号（発明の名称：ピロリジン誘導体の製造法）の願書には、発明者として、高柳 佳弘、山田 俊英、古屋 幸人の3名が記載されておりますが、これは特許出願人である第一製薬の出願担当者による事務上のミスによるものであり、本願発明の真の発明者は高柳 佳弘、山田 俊英、古屋 幸人、米田 賀行の4名であることに相違ないことを宣誓致します。

平成16年 8 月 2 日

住所	東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内
氏名	高柳 佳弘 
住所	岩手県岩手郡松尾村松尾4-115番地 第一化学薬品株式会社 生産技術センター内
氏名	山田 俊英 
住所	東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内
氏名	古屋 幸人 
住所	東京都江戸川区北葛西1丁目16番13号 第一製薬株式会社 東京研究開発センター内
氏名	米田 賀行 

【物件名】

発明者の補正に関する理由書

【添付書類】

1  2

11

## 発明者の補正に関する理由書

平成16年8月2日

特許庁長官 殿

## 1. 事件の表示

特願2003-431686

## 2. 特許出願人

識別番号 000002831  
名称 第一製薬株式会社特許庁発行  
氏名 第一製薬株式会社  
(名称)

受理番号 010-6



11

## 3. 理由

願書には、発明者として、高柳 佳弘、山田 俊英、古屋 幸人の3名が記載されておりますが、これは特許出願人である第一製薬の出願担当者による事務上のミスによるものであり、本願発明の真の発明者は高柳 佳弘、山田 俊英、古屋 幸人、米田 賀行の4名でありますので、当該発明者を訂正致します。

また、発明者の山田 俊英の住所又は居所に変更が生じたので、あわせて補正致します。

以上の次第につき、よろしくお取り計らいくださいますようお願い申し上げます。

## 認定・付加情報

特許出願の番号	特願 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 6
受付番号	2 0 4 0 1 4 5 0 0 8 9
書類名	手続補正書
担当官	鎌田 枉規 8 0 4 5
作成日	平成 1 6 年 9 月 1 0 日

## &lt;認定情報・付加情報&gt;

## 【提出された物件の記事】

【提出物件名】	宣誓書 1
【提出物件名】	発明者の補正に関する理由書 1



特願 2 0 0 3 - 4 3 1 6 8 6

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 2 8 3 1 ]

1. 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 2 8 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区日本橋3丁目14番10号

氏 名

第一製薬株式会社